

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-254222
(P2000-254222A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 M 1/18	5 0 0	A 6 1 M 1/18	5 0 0 4 C 0 7 7
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08	4 D 0 0 6
71/68		71/68	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-65727

(22) 出願日 平成11年3月12日 (1999.3.12)

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 猿橋 誠

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 佐々木 正富

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、外表面へエンドトキシンを吸着する血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を提供すること、また、中空糸膜中の親水性高分子が少なくかつ血小板を吸着させない血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を提供すること。

【解決手段】 親水性高分子と疎水性高分子をその共通溶媒に溶解混合させた製膜原液から製造された中空糸膜において、該中空糸膜の外表面における該疎水性高分子に対する親水性高分子の比率が5～25%である血液浄化用中空糸膜である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 親水性高分子と疎水性高分子をその共通溶媒に溶解混合させた製膜原液から製造された中空糸膜において、該中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率が 5～25%であることを特徴とする血液浄化用中空糸膜。

【請求項 2】 前記疎水性高分子がポリスルホン系樹脂であることを特徴とする請求項 1 に記載の血液浄化用中空糸膜。

【請求項 3】 前記親水性高分子がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及びその共重合体、ポリプロピレングリコールおよびその共重合体からなる群から選ばれたものであることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の血液浄化用中空糸膜。

【請求項 4】 前記中空糸膜の内表面に抗血栓性物質がコーティングされていることを特徴とする請求項 1 ないし 3 に記載の血液浄化用中空糸膜。

【請求項 5】 前記抗血栓性物質がビタミン E であることを特徴とする請求項 1 ないし 4 に記載の血液浄化用中空糸膜。

【請求項 6】 請求項 1 ないし 5 に記載された中空糸膜を有する中空糸膜型人工腎臓。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血液浄化療法、特に血液透析療法及び血液濾過透析療法に用いる血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓に関する。より詳しくは、透析液側からのエンドトキシンの侵入を防ぐ一方、血液接触面においては血小板の吸着を抑えた血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓に関する。

【0002】

【従来の技術】腎不全治療のために、現在中空糸膜を用いた種々の人工腎臓が用いられている。近年、 $\beta 2$ -ミクログロブリンを一つの指標とした分子量 1 万以上の低分子量タンパク質の除去が、治療に有効であることが示され、低分子量タンパク質が通過できる微孔を有する血液浄化膜の開発が盛んに行われてきている。さらに、積極的に低分子量タンパク質の除去を行うために、血液透析と血液濾過を組み合わせた同時血液濾過透析療法が行われている。

【0003】しかしながら、上記の治療の際、膜を挟んで反対側を流れる透析液が血液側へ流入するので、低分子量タンパク質を除去するために膜の微孔の大きさ（ポアサイズ）を拡大していくと、透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ侵入する可能性が高まり、発熱等の副作用を惹起することが懸念されている。

【0004】エンドトキシンは、疎水性部分を有し、疎水性材料へ吸着しやすいことが知られており、この原理を利用したエンドトキシン除去フィルターが開発されている。特開平 10-151196 号、特開平 10-11

8472 号は、疎水性高分子のみから中空糸膜を作製し、エンドトキシンを吸着させている。さらに疎水性高分子が血液中のタンパク質を吸着しやすいことによる透水性能の低下を改善させるために中空糸内面のみに親水性高分子を付着させている。これらの出願においては、製膜原液に親水性高分子が存在すると膜外表面の疎水化は不可能であるとして、製膜原液に親水性高分子を混合させず、製膜後に内表面を親水化処理している。

【0005】従来の技術では、疎水性高分子からなる中空糸膜に親水性高分子を付与することによって、透水性能が改善することと、中空糸膜の親水性が増加することによるエンドトキシンの吸着能力の低下との調整をとりながら適切な範囲を特定することは示されていなかった。

【0006】また、疎水性高分子の製膜原液に親水性高分子を添加し製膜してから、洗浄等により外表面の親水性高分子の量を減少させた場合、血液と接触する表面の親水性高分子量も減少し、血小板の付着等が生じることが特開平 6-296686 号に記載されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記問題を解決した親水性高分子と疎水性高分子が混合された製膜原液から製膜された中空糸膜において、外表面へエンドトキシンを吸着する血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を提供することにある。

【0008】さらに本発明の目的は、中空糸膜中の親水性高分子が少なくかつ血小板を吸着させない血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】上記諸目的は、以下の本発明の血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓により達成される。

【0010】（1） 親水性高分子と疎水性高分子をその共通溶媒に溶解混合させた製膜原液から製造された中空糸膜において、該中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率が 5～25%であることを特徴とする血液浄化用中空糸膜。

【0011】（2） 前記疎水性高分子がポリスルホン系樹脂であることを特徴とする（1）に記載の血液浄化用中空糸膜。

【0012】（3） 前記親水性高分子がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及びその共重合体、ポリプロピレングリコールおよびその共重合体からなる群から選ばれたものであることを特徴とする（1）または（2）に記載の血液浄化用中空糸膜。

【0013】（4） 前記中空糸膜の内表面に抗血栓性物質がコーティングされていることを特徴とする請求項（1）ないし（3）に記載の血液浄化用中空糸膜。

【0014】（5） 前記抗血栓性物質がビタミン E で

あることを特徴とする(1)ないし(4)に記載の血液浄化用中空糸膜。

【0015】(6)上記(1)ないし(5)に記載された中空糸膜を有する中空糸膜型人工腎臓。

【0016】

【発明の実施の形態】以下本発明を詳細に説明する。

【0017】本発明の血液浄化用中空糸膜を形成する疎水性高分子は、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリスルホン、セルローストリアセテート、ポリカーボネート、ポリアリレート等が挙げられ、これらの単独、または2種以上を組み合わせ使用してもよい。これらの疎水性高分子は、エンドトキシン吸着性を有し、人工腎臓として用いた場合に、透析液側からのエンドトキシンの血液側への侵入を防止することができる。

【0018】本発明の血液浄化用中空糸膜は、その製膜原液に親水性高分子を含み、製膜後、一定の洗浄処理を受け、中空糸膜に残存する。本発明に用いられる親水性高分子は、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリテトラメチレンオキサイド等の重合体又はこれらを含む共重合体を含む。好ましくは製膜性、孔径制御の容易さの点でポリビニルピロリドンが好ましい。また、好ましい重量平均分子量は、1万から5百万ダルトン、より好ましくは3万から2百万ダルトンである。透析膜として機能させるための孔径制御が容易である。

【0019】本発明の血液浄化用中空糸膜に残存する透析液側(通常、中空糸膜の外表面)の親水性高分子の疎水性高分子に対する比率は、5から25%が好ましい。この範囲であれば、透析液中に含まれるエンドトキシンを有効に吸着させることができる。より好ましくは5から20%である。透析液側の親水性高分子の疎水性高分子に対する比率は、X線光電子分光法(X-ray photoelectron spectroscopy, XPS)、赤外線分光法、核磁気共鳴法等の測定方法により測定した、該親水性高分子と該疎水性高分子の存在比率をいう。例えば、疎水性高分子としてポリスルホン樹脂(PS)、親水性高分子としてポリビニルピロリドン(PVP)を選択した場合、XPSにより、特徴的な元素であるイオウ(PS)と窒素(PVP)の元素比とPSおよびPVPの繰り返し単位分子量とから、中空糸膜表面に存在するPSとPVPそれぞれの総原子量の比率を算出し求めることができる。

【0020】また、本発明の中空糸膜全体の疎水性高分子に対する親水性高分子の比率は、1.0から6.0重量%が好ましい。より好ましくは2.0から5.0重量%である。下限値以下では、洗浄操作を過剰に行わなければならない、効率が悪い。また、上限値以上では、中空糸膜外表面から膜内部へ向かって急激に親水性高分子の比率が上昇することとなり、エンドトキシンの吸着する領域が少なくなり好ましくない。中空糸膜全体の親水性

高分子の比率は、中空糸膜を溶媒に溶解してNMR等により分析する方法や、元素分析による方法等がある。例えば、疎水性高分子としてポリスルホン、親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合、元素分析による窒素とイオウの元素比と各高分子の繰り返し単位の分子量とから、重量比を求めることができる。

【0021】中空糸膜を製膜する場合、従来より用いられている湿式紡糸方法あるいは乾湿式紡糸方法が使用できる。これらの紡糸方法を行う場合、前記疎水性高分子と親水性高分子をこれらの共通溶媒に溶解し製膜原液を調整する。この共通溶媒としては、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド等の溶媒が溶解性が高く好適であるが、これらに限定されるものではなく、また、2種以上の溶媒を混合して用いてもよい。好ましくは入手の容易さの点で、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドを単独で用いる。

【0022】また、製膜原液に粘度調節や孔径制御等の微調整を行うために、アルコール、グリセリン、水等を適量添加しても構わない。排液処理の点から水が好ましく、製膜原液中で0.1から5重量%が上記微調整に好ましい。

【0023】製膜原液中の疎水性高分子の濃度は、低すぎると膜強度が小さく、紡糸作業、組立作業を慎重に行わなければならない、効率が悪い。また、濃度が高すぎると製膜原液の粘度が上昇し、膜が緻密となり、人工腎臓としての必要な孔径得るための条件設定が難しい。疎水性高分子としてポリスルホンをを用いた場合、好ましい疎水性高分子の製膜原液中の濃度は、10から30重量%、好ましくは12から25重量%、さらに好ましくは15から19重量%である。詳細には、疎水性高分子の種類、分子量等により好ましい濃度範囲が変動するため、この範囲に限定されるものではない。

【0024】製膜原液中の親水性高分子の濃度は、低すぎると良好な孔径制御が困難となり、高すぎると製膜原液の粘度が上昇し、紡糸性が悪化する。親水性高分子として重量平均分子量4.5万ダルトンのポリビニルピロリドンを用いた場合、好ましい製膜原液中の濃度は、5から15重量%、より好ましくは7から10重量%である。分子量が高いものを用いた場合は、低い濃度でもよく、分子量が低いものを用いた場合は、高い濃度が好ましい。

【0025】湿式紡糸あるいは乾湿式紡糸の際、2重管ノズルの内管より吐出する内部液としては、上記共通溶媒と水との混合物が主として用いられる。製膜原液の凝固速度の制御のために上記共通溶媒を2種以上混合したものや、他の液体を混合してもよい。

【0026】2重管ノズルより吐出された製膜原液は、水を主体とした凝固浴に浸漬される。製膜原液は、凝固

浴によって、中空糸膜としてしっかり形づけられる。その後、必要に応じ水洗浴に浸漬され水洗される。水洗浴の温度が高いほど、外表面のPVPが洗浄される。中空糸膜の外表面のPVPを好ましい比率に調節するために、水洗浴の温度を40から80℃とすることが好ましい。特に50から70℃で洗浄することが好ましい。該水洗浴の洗浄水は、中空糸膜の周開を移動しているほうが洗浄効率がいため、洗浄水を循環させて用いても良い。この際、循環中に洗浄水中のPVP濃度が徐々に高くなり洗浄効率が低下してくるので、常に新たな洗浄水を供給することが好ましい。1時間に供給する新たな洗浄水の量が、洗浄水総量の10から50%であることが好ましい。

【0027】水洗浴で洗浄された中空糸膜は巻き取りが行われ、さらに温水、アルコール、アルコールと水との混合溶液等で洗浄することにより中空糸膜外表面のPVPを積極的に洗浄することが可能である。このようにして得られた中空糸膜の外表面の親水性高分子の存在比率を5から25%、好ましくは5から20%とすることにより、外表面へのエンドトキシン吸着能が得られる。親水性高分子の外表面存在比率が5%未満であると、水透過性が減少する。親水性高分子の外表面存在比率が25%を越えると外表面の親水性が高くなり、エンドトキシンの吸着能が低下する。

【0028】また、本発明の血液浄化用中空糸膜は、血液と接触する中空糸内表面の血小板付着を抑制するため、抗血栓性物質を付与することが好ましい。中空糸膜外表面の親水性高分子の存在比率を5から25%とした場合、内表面の親水性高分子の存在比率も低下し、血小板が付着しやすくなるからである。抗血栓性物質とはスチレン-ヒドロキシエチルメタクリレート共重合体、親水基を有する(メタ)アクリル酸系モノマーと疎水基を有する(メタ)アクリル酸系モノマーとの重合体のような親水性部分と疎水性部分を有する高分子物質、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸等の長鎖不飽和脂肪酸、ビタミンE等の脂溶性ビタミン類などが挙げられる。処理の容易さや熱に対する安定性が高い点からビタミンEが好ましい。ビタミンEとしては α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -酢酸トコフェロール、 α -ニコチン酸トコフェロールなどが挙げられる。

【0029】(実施例1) ポリスルホン(P-1700) 19重量%、ポリビニルピロリドン(K-30) 9重量%、N,N-ジメチルホルムアミド72重量%を均一溶解させ製膜原液を調整した。内部液はN,N-ジメチルホルムアミド60重量%、水40重量%の混合液を用いた。

【0030】上記の製膜原液と内部液をそれぞれ2重管吐出ノズルの外管および内管から同時に空気中に吐出し、水が満たされた凝固浴を通過させた。凝固浴を通過

させた後、60℃の温水を1L/分で1時間シャワー洗浄した。

【0031】シャワー洗浄後、中空糸膜を巻き取り1万本の束にし、さらに110℃1時間水中で処理し、洗浄した。

【0032】(実施例2) ポリスルホン(P-1700) 19重量%、ポリビニルピロリドン(K-30) 9重量%、N,N-ジメチルホルムアミド72重量%を均一溶解させ製膜原液を調整した。内部液は、N,N-ジメチルホルムアミド60重量%、水40重量%の混合液に対して0.1重量%の α -酢酸トコフェロールと0.1重量%のポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール共重合体(ブルニックF-68、旭電化工業社製)を添加して用いた。

【0033】上記の製膜原液と内部液をそれぞれ2重管吐出ノズルの外管および内管から同時に空気中に吐出し、水が満たされた凝固浴を通過させた。凝固浴を通過させた後、60℃の温水を1L/分で1時間シャワー洗浄した。

【0034】シャワー洗浄後、中空糸膜を巻き取り1万本の束にし、さらに110℃1時間水中で処理し、洗浄した。

【0035】(比較例1) ポリスルホン(P-1700) 19重量%、ポリビニルピロリドン(K-30) 9重量%、N,N-ジメチルホルムアミド72重量%を均一溶解させ製膜原液を調整した。内部液は、N,N-ジメチルホルムアミド60重量%、水40重量%の混合液として用いた。

【0036】上記の製膜原液と内部液をそれぞれ2重管吐出ノズルの外管および内管から同時に空気中に吐出し、水が満たされた凝固浴を通過させた。凝固浴を通過させた後、60℃の温水を1L/分で10分間シャワー洗浄した。

【0037】(比較例2) ポリスルホン(P-1700) 19重量%、ポリビニルピロリドン(K-30) 1重量%、N,N-ジメチルホルムアミド80重量%を均一溶解させ製膜原液を調整した。内部液は、N,N-ジメチルホルムアミド60重量%、水40重量%の混合液として用いた。

【0038】上記の製膜原液と内部液をそれぞれ2重管吐出ノズルの外管および内管から同時に空気中に吐出し、水が満たされた凝固浴を通過させた。凝固浴を通過させた後、60℃の温水を1L/分で1時間シャワー洗浄した。

【0039】シャワー洗浄後、中空糸膜を巻き取り1万本の束にし、さらに110℃1時間水中で処理し、洗浄した。

【0040】実施例1、2、比較例1、2で得られた中空糸膜の外表面のポリビニルピロリドンの存在比率をXPSにより測定し、さらに、中空糸膜の内側と連通する

血液入口と血液出口、および中空糸膜の外側と連通する透析液入口と透析液出口とを有するハウジングを用いて有効膜面積1.5m²の中空糸膜型人工腎臓を作製し、透水性能とエンドトキシン吸着能を測定した。測定結果を表1に示す。

【0041】透水性能の測定は、上記中空糸膜型人工腎臓を用いて、逆浸透水を中空糸膜の内側に流速200ml/minで送水し、中空糸膜の外側より流速15ml/minで濾過し、その時の膜間圧力差を測定して算出した。

【0042】エンドトキシンの吸着能の測定は、上記中

空糸膜型人工腎臓を用いて以下の通り行った。エンドトキシン濃度800EU/Lの透析液を、透析液入口より流速30ml/minで送液し、透析液出口からの流出量をポンプを用いて5ml/minに制御し、積極的に中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液の濾過を4時間行い、中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へ濾過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定した。試験液は再循環せず、一方にのみ流通した。

【0043】

【表1】

	膜全体の PVP比率 (%)	PVP 外表面比率 (%)	透水性能 (ml/mmHg· hr)	エンドトキシン 濃度 (EU/L)
実施例1	2.8	1.7	490	検出限界以下
実施例2	2.3	1.4	470	検出限界以下
比較例1	6.7	3.0	460	8
比較例2	0.8	3	20	検出限界以下

検出限界：1EU/L

【0044】表1の通り、実施例1、2は、比較例1と同等の透水性能を有し、かつ、エンドトキシンの吸着能を有している。一方、比較例1は、4時間の透析液の逆濾過により、血液側へエンドトキシンが検出された。また、比較例2は、血液側のエンドトキシンは検出されなかったが、透水性能が著明に減少した。

【0045】（実施例3）ヒドロキシエチルメタクリレート、メチルメタクリレートおよびブチルメタクリレートのランダム共重合体（ポリマー1）とポリパーフルオロアルキルメタクリレート（ポリマー2）のブロック共重合体（ポリマー1と2の比率は重量比50：50、平均分子量35,000）のポリマー濃度30%メチルイソブチルケトン溶液をメタノールでポリマー濃度を0.7%に希釈した。この溶液を実施例1のPS膜内面に通液した後50℃の乾燥にて溶媒を除去し、ポリマーをPS膜上にコーティングした。

【0046】得られた中空糸膜で有効膜面積1.5m²の人工腎臓の透水性能は320ml/mmHg·hrであった。

【0047】（血小板数の経時変化）実施例1、実施例2および実施例3で得られた中空糸膜を用いて膜面積300cm²のミニモジュールを作製した。

【0048】家兎（体重2.7～3.3kg）を用い、ネンプタル生食2倍希釈液1ml/kgを静注して麻酔した。固定台に家兎を固定し頸動静脈の血管を確保し、回路及びミニモジュールを接続して血流量QB=10ml/minで抗凝固剤を用いずに2時間循環した。採血は、ミニモジュールの動脈側採血ポートから行い、血小板数の経時変化を測定した。なお、血小板の変化率はヘマトクリット値にて補正した（下式）。

【0049】

【数1】

$$\text{血球変化率} = \frac{PL_0 \times Ht_0}{PL_t \times Ht_t} \times 100\%$$

PL₀：循環前の血球数、Ht₀：循環前のヘマトクリット値

PL_t：循環t時間の血球数、Ht_t：循環t時間のヘマトクリット値

【0050】結果を表2に示す。

【0051】

【表2】

時間(分)	実施例1	実施例2	実施例3
0	100	100	100
5	90.1	93.5	89.7
10	89.1	90.8	88.0
15	83.8	90.4	84.6
20	81.9	87.2	85.7
25	79.9	86.7	84.3
30	75.1	85.5	84.9
45	65.5	84.0	83.3
60	61.6	80.9	81.6
120	57.5	84.8	81.3

【0052】(赤血球膜MDAの測定) 膜面積600cm²の実施例1、実施例2のミニモジュールを用いて、以下の操作を行った。

【0053】まず、滅菌済みミニモジュールを50ml生食でプライミングし、10U/mlヘパリン加血をミニモジュールに充填して37℃で6時間インキュベートした。その後、ミニモジュールから血液を回収し、血球計算機(Sysmex SE9000、東亜医用電子株式会社)により赤血球数をカウント(血算)した。また、ミニモジュールから回収した血液1.8ml(血算済み)を血漿分離(3,000rpm、15min、4℃)により血漿を除去し、10mMPBS(pH8.0)5.4mlに沈殿した赤血球を懸濁させ、遠心分離(3,000rpm、15min、4℃)し、上清のPBSを除去して洗浄した。この洗浄操作を合計3回行った後、上清のPBSを除去し、5mMPBS(pH8.0)5.4mlを添加し、赤血球を溶血させた。

【0054】上記溶血させた試料を遠心分離(10,000rpm、15min、4℃)して、上清のPBSを除去し2.5mMPBS(pH8.0)5.4mlを赤血球に混合し溶血させる。さらに遠心分離(10,000rpm、15min、4℃)して、上清のPBSを除去し1.25mMPBS(pH8.0)5.4mlを赤

血球に混合し溶血させ、遠心分離(10,000rpm、15min、4℃)した。1.25mMPBSでの溶血、遠心分離、洗浄操作を合計5回繰り返す。最後に上清のPBSを除去した後、1.25mMPBSで全量を2mlに合わせた。

【0055】上記の調整法によって得られた赤血球膜を試料としてTBA法によりMDA(マロンジアルデヒド)を測定した(過酸化脂質テストワコー：和光純薬工業社製)。操作方法を以下に示す。

【0056】結果を表3に示す。

【0057】

【表3】

赤血球過酸化脂質(n=5)

	MDA nmol/10 ¹⁰ RBC
PRE	3.507
実施1	6.701
実施2	5.558

【0058】中空糸膜内面側に抗血栓性物質をコーティングすることにより、血小板の減少を抑制することができる。また、ビタミンEを用いた場合には赤血球膜脂質の過酸化を抑制できることがわかる。

【0059】

【発明の効果】以上説明してきた通り、本発明は、親水性高分子と疎水性高分子が混合された製膜原液から製膜された中空糸膜において、外表面へエンドトキシンを吸着する血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を得ることができる。

【0060】さらに本発明は、中空糸膜中の親水性高分子が少なくかつ血小板を吸着させない血液浄化用中空糸膜および中空糸膜型人工腎臓を得ることができる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 BB02 KK04 LL05
PP15 PP18 PP19 PP22
4D006 GA13 HA02 HA18 MA01 MA06
MB02 MB14 MC28X MC32
MC33 MC37X MC40X MC62X
MC81 MC88 MC90 NA04 NA05
NA46 PA01 PB09 PB46 PB54
PC47